

# 第8章 ■ 絨毛性疾患の治療

## 総説

絨毛性疾患とは胎盤栄養膜細胞（トロホプラスト）の異常増殖をきたす疾患の総称であり、『絨毛性疾患取扱い規約 第3版』<sup>1)</sup>において、胞状奇胎hydatidiform mole, 侵入胞状奇胎（侵入奇胎）invasive mole, 絨毛癌choriocarcinoma, 胎盤部トロホプラスト腫瘍placental site trophoblastic tumor (PSTT), 類上皮性トロホプラスト腫瘍epithelioid trophoblastic tumor (ETT), 存続絨毛症persistent trophoblastic diseaseの6つに分類されている。本ガイドラインでは胞状奇胎の治療・管理については扱わないが、他の5つはいずれも化学療法や病巣の摘出手術を必要とし、臨床的に腫瘍として

表4 絨毛癌診断スコア<sup>1)</sup>

スコア (絨毛癌である可能性)		0 (~50%)	1 (~60%)	2 (~70%)	3 (~80%)	4 (~90%)	5 (~100%)
先行妊娠		胞状奇胎			流産		正期産
潜伏期		~6カ月 未満				6カ月~ 3年未満	3年~
原発病巣		子宮体部 子宮傍結合 腔			卵管 卵巣	子宮頸部	骨盤外
転移部位		なし 肺 骨盤内					骨盤外 (肺を除く)
肺転移巣	直径	~20mm 未満			20~30mm 未満		30mm~
	大小不同性	なし				あり	
	個数	~20					21~
hCG値(mIU/ml)		~10 <sup>6</sup> 未満	10 <sup>6</sup> ~10 <sup>7</sup> 未満		10 <sup>7</sup> ~		
基礎体温 (月経周期)		不規則・ 1相性 (不規則)					2相性 (整調)

合計スコアが4点以下の場合は臨床的侵入奇胎、5点以上の場合は臨床的絨毛癌と診断する。

[注] 1. 先行妊娠：直前の妊娠とする。

2. 潜伏期：先行妊娠の終了から診断までの期間とする。

3. 肺転移巣の大小不同性：肺陰影の大小に直径1cm以上の差がある場合に大小不同とする。

4. 基礎体温(月経周期)：先行妊娠の終了から診断までの期間に少なくとも数カ月以上続いて基礎体温が2相性を示すか、あるいは規則正しく月経が発来する場合に整調とする。なお、整調でなくともこの間にhCGがカットオフ値以下であることが数回にわたって確認されていれば5点を与える。

5. 胞状奇胎娩出後hCGがカットオフ値以下になった後に、新たな妊娠ではなくhCG値の再上昇を示す場合には5点を与える。

捉えられており、それらの治療について解説する。

侵入奇胎は胞状奇胎絨毛が子宮筋層内へ浸潤したものであり、全胞状奇胎の10～20%、部分胞状奇胎の2～4%に続発する。約1/3の症例に肺転移を認める。一方、絨毛癌は全胞状奇胎の1～2%に続発するとともに、分娩・流産などあらゆる妊娠に続発し得る。病理組織学的には合胞体・細胞性栄養膜細胞類似の異型細胞がtwo cell patternを形成し、中間型栄養膜細胞類似の腫瘍細胞も混在し、出血・壊死を伴って増殖・浸潤する。絨毛形態を認めない点で侵入奇胎と区別される。肺、脳、肝など全身に血行性転移を起こしやすい。

絨毛癌と侵入奇胎はともにhCGという特異的腫瘍マーカーが存在し、化学療法が著効するという共通点を有するが、絨毛癌は侵入奇胎に比べて予後不良であるため、治療開始前に両者を判別し、適切な治療方針と化学療法レジメンを選択することが重要である。本来、両者の鑑別には病理組織学的診断が必要だが、妊孕性温存などの理由から化学療法のみで治療を開始し、組織学的所見が得られない場合が多い。このようにhCG値の測定や画像検査により、侵入奇胎または絨毛癌などが臨床的に疑われるが、病巣の組織学的確認が得られない場合を存続絨毛症と総称し、臨床的侵入奇胎、臨床的絨毛癌、奇胎後hCG存続症の3つに細分類されている。画像で病巣が確認できる場合には絨毛癌診断スコア(表4)を用いて、合計4点以下を臨床的侵入奇胎、5点以上を臨床的絨毛癌と診断する<sup>1)</sup>。胞状奇胎後hCG値の下降が非順調型であるが、画像で病巣が確認できない場合には奇胎後hCG存続症と診断する。FIGO 2000分類<sup>2)</sup>では、これらをgestational trophoblastic neoplasia (GTN)と称して包括的に捉え、FIGO staging and risk factor scoring system(表5)を用いて、合計スコア6点以下をlow risk、7点以上をhigh risk

表5 FIGO2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia (GTN)<sup>2)</sup>

FIGO Staging				
Stage I	腫瘍が子宮に限局するもの			
Stage II	腫瘍が子宮外に及ぶが、付属器、膣、広靱帯内にとどまるもの			
Stage III	肺転移のあるもの(性器病変の有無にかかわらず)			
Stage IV	肺以外の遠隔転移のあるもの			

  

FIGO Scoring				
Score	0	1	2	4
年齢	< 40	≥ 40	-	-
先行妊娠	胞状奇胎	流産	正期産	-
先行妊娠からの期間(月)	< 4	4 ~ < 7	7 ~ < 13	≥ 13
治療前血中hCG (IU/l)	< 10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> ~ < 10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> ~ < 10 <sup>5</sup>	≥ 10 <sup>5</sup>
腫瘍最大径(cm) (子宮を含む)	< 3	3 ~ < 5	≥ 5	-
転移部位	肺	脾臓、腎臓	消化管	肝臓、脳
転移個数	-	1 ~ 4	5 ~ 8	> 8
前化学療法	-	-	単剤	2剤または多剤

合計スコア 6点以下をlow risk GTN、7点以上をhigh risk GTNとする。

に分類している。本邦における臨床的侵入奇胎および奇胎後hCG存続症はFIGO分類のlow risk GTNに、臨床的絨毛癌はhigh risk GTNに概ね相当するが、両者の間で診断が異なる場合は、本邦では絨毛癌診断スコアを優先していることが多い。

絨毛癌および侵入奇胎の化学療法のレジメン選択に関する十分な症例数を満たしたランダム化比較試験は少なく、ほとんどが後方視的研究である。侵入奇胎（low risk GTN）に対する初回治療はメトトレキサートまたはアクチノマイシンDの単剤投与が基本である<sup>3,4)</sup>（CQ43）。初回治療による寛解率は60～90%であるが、その後の治療を含めての生存率は、ほぼ100%である。絨毛癌（high risk GTN）に対してはメトトレキサート、アクチノマイシンD、エトポシドの3剤を含む多剤併用療法が初回治療として選択され、寛解率は80%程度であるが<sup>5,6)</sup>、二次化学療法のレジメンは確立していない（CQ44）。一方、化学療法抵抗性病変や制御困難な出血などに対して、子宮全摘出術や転移巣の外科的切除が行われる<sup>7)</sup>（CQ45）。脳転移に対する放射線治療も適応は限定的であるが有用である（CQ46）。これらの化学療法を中心とした集学的治療により、絨毛癌の生存率は86～91%と報告されているが、肺以外の遠隔転移や初回化学療法抵抗性は予後不良となるリスク因子であり<sup>8)</sup>、10%前後の難治性絨毛癌症例に対する治療法の確立は重要な検討課題である。

PSTTおよびETTは稀な絨毛性疾患であり、中間型栄養膜細胞類似の腫瘍に分類される<sup>9)</sup>。両者とも診断には病理組織学的検査が必要であり、前述のスコアリングによる臨床診断は適用されない。PSTTは胎盤着床部の中間型栄養膜細胞に類似した腫瘍細胞が子宮平滑筋束や平滑筋線維を押し分けるように増殖する像が特徴的で、通常、絨毛形態は存在しない。免疫組織化学的に腫瘍細胞はhPL陽性、一部にhCG陽性である。PSTTは化学療法に対する感受性が一般に低く、治療は病巣が子宮に限局した症例では子宮全摘出術が第一選択であり、生存率は90%以上と良好である<sup>10)</sup>（CQ47）。子宮外病変や転移を有する症例では手術に加えて多剤併用化学療法が行われているが、生存率は30～50%と低い<sup>10)</sup>。一方、ETTは絨毛膜無毛部の中間型栄養膜細胞に類似する細胞からなり<sup>9)</sup>、単核の腫瘍細胞が巣状・索状・地図状に増殖し、中央部に硝子様変化や壊死を伴うことが多い。免疫組織化学的にはサイトケラチン陽性で、一部の腫瘍細胞にhPLとhCGが陽性である。30～50%が子宮頸部に発生し、扁平上皮癌との鑑別を要する。ETTに対しては主に手術療法が行われているが<sup>11)</sup>、多数の症例を検討した報告はなく治療法は確立していない。

### 【参考文献】

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会編. 絨毛性疾患取扱い規約 第3版. 金原出版, 東京, 2011 (規約)
- 2) FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. Int J Gynecol Obstet 2002 ; 77 : 285-287 (規約)
- 3) Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R. First line chemotherapy in low risk gestational trophoblastic neoplasia. Cochrane Database Syst Rev 2009 ; (1) : CD007102 (レベルⅢ)

- 4) Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC, Mannel RS, Alvarez Secord A, Kelley JL, et al. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia : a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 825-831 (レベルⅡ)
- 5) Bower M, Newlands ES, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJ, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors : results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2636-2643 (レベルⅢ)
- 6) Matsui H, Suzuka K, Iitsuka Y, Seki K, Sekiya S. Combination chemotherapy with methotrexate, etoposide, and actinomycin D for high-risk gestational trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol* 2000 ; 78 : 28-31 (レベルⅢ)
- 7) Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2006 ; 51 : 773-776 (レベルⅢ)
- 8) Powles T, Savage PM, Stebbing J, Short D, Young A, Bower M, et al. A comparison of patients with relapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer* 2007 ; 96 : 732-737 (レベルⅢ)
- 9) Shih IM, Kurman RJ. The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2001 ; 20 : 31-47 (レベルⅢ)
- 10) Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, Hancock B, Savage PM, Sebire NJ, et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours : a retrospective observational study. *Lancet* 2009 ; 374 : 48-55 (レベルⅢ)
- 11) Palmer JE, Macdonald M, Wells M, Hancock BW, Tidy JA. Epithelioid trophoblastic tumor : a review of the literature. *J Reprod Med* 2008 ; 53 : 465-475 (レベルⅢ)

## CQ 43

## 侵入奇胎，臨床的侵入奇胎および奇胎後hCG存続症に対して推奨される化学療法は？

### 推奨

メトトレキサートあるいはアクチノマイシンDによる単剤療法が奨められる（グレードB）。

### 【目的】

侵入奇胎，臨床的侵入奇胎および奇胎後hCG存続症（low risk GTN）に対する化学療法について検討する（レジメンの詳細は29～31頁参照）。

### 【解説】

侵入奇胎，臨床的侵入奇胎および奇胎後hCG存続症（low risk GTN）に対して汎用される抗がん剤はメトトレキサートあるいはアクチノマイシンDの2剤であり，投与方法の異なる複数のレジメンが存在する。いずれのレジメンを使用しても，初回治療（ファーストライン）あるいは二次治療（セカンドライン）により，ほぼ100%の寛解率を達成することが可能である。このためレジメンの選択は効果，有害事象，利便性，コストの面から施設ごとに設定される傾向にある。

メトトレキサートは1956年の報告以来，最も汎用される薬剤である。主な有害事象は肝機能障害，口内炎，皮疹であり，骨髄抑制，脱毛，悪心・嘔吐の有害事象は比較的少ない。アクチノマイシンDは1962年の報告以降汎用され，有害事象は悪心・嘔吐，脱毛，骨髄抑制，血管外漏出による皮膚壊死などである。エトポシドの使用は1979年に報告され<sup>1)</sup>，効果はメトトレキサート，アクチノマイシンDと同等あるいはそれ以上とされたが，エトポシド投与後の二次性発がん（白血病）の問題があり，予後良好な侵入奇胎に対する初回化学療法としては原則として使用されていない。

初回化学療法として使用されるレジメンのうち，5-dayメトトレキサート療法（0.4mg/kgを5日間筋肉内投与）は，国内では最も汎用されており，初回治療による寛解率は60～85%と報告されている<sup>2-5)</sup>。メトトレキサート-ホリナートカルシウム療法は5-dayメトトレキサート療法の効果増強と有害事象軽減を目的としてメトトレキサート1mg/kgをDay 1, 3, 5, 7に筋肉内投与し，Day 2, 4, 6, 8にホリナートカルシウム（ロイコボリン）0.1mg/kgを投与する。初回治療による寛解率は67～88%と報告されている<sup>6-9)</sup>。Weeklyメトトレキサート療法は，メトトレキサート30～40mg/m<sup>2</sup>を毎週1回筋肉内投与で開始し，有害事象がなければ2週間ごとに増量してもよい<sup>10,11)</sup>。さら

に、1回投与量を増加する治療も試みられているが、初回治療による寛解率は65～74%程度である<sup>12)</sup>。一方、5-dayアクチノマイシンD療法(10 $\mu$ g/kgを5日間静注)による初回治療寛解率は84～88%と報告されている<sup>5,13)</sup>。アクチノマイシンDパルス療法は、5-dayアクチノマイシンD療法の有害事象軽減のためにアクチノマイシンD(40 $\mu$ g/kgまたは1.25mg/m<sup>2</sup>)を2週間に1回静注する方法である<sup>14,15)</sup>。2011年に報告されたランダム化比較試験(GOG174)においては、アクチノマイシンDパルス療法の初回治療寛解率は70%であり、weeklyメトトレキサートより有意に高かった<sup>15)</sup>。

これらのいずれのレジメンによっても20～30%程度が薬剤抵抗性あるいは重篤な有害事象のため薬剤変更を必要とし、2～6%は再発する。化学療法を施行するもhCG値が上昇する場合、あるいは2～3コースで十分なhCG値の下降が得られない場合に薬剤抵抗性と判定し、投与薬剤あるいは投与方法の変更を考慮する必要がある。

セカンドラインのレジメンとしては、ファーストラインがメトトレキサートであればアクチノマイシンDに、アクチノマイシンDであればメトトレキサートに変更する。また、投与方法を変更することも考慮すべきと報告されている<sup>16)</sup>。メトトレキサート治療後薬剤抵抗性となった38例をアクチノマイシンDパルス療法で治療し、28例(74%)が寛解したとの報告がある<sup>17)</sup>。さらに、薬剤抵抗性あるいは有害事象のため再度薬剤変更を必要とする場合には、エトポシド単剤療法、エトポシドとアクチノマイシンDの2剤併用療法<sup>18)</sup>、あるいは絨毛癌の項(CQ44参照)で述べる多剤併用療法を施行すべきである。また、寛解後再発した場合も、絨毛癌に対する治療を行う。

追加化学療法に関しては、化学療法によりhCGが正常値に下降した後、1～3コース程度の追加化学療法を行うことが一般的である<sup>15,19)</sup>。

侵入奇胎においては、ほとんどが化学療法のみで治療されるため、手術療法の役割は少ないが、制御困難な性器出血や腹腔内出血では子宮全摘出術や腫瘍核出術、腔転移切除等の手術療法が必要とされる場合がある。さらに、子宮内に病巣があり、転移のない場合には手術療法により化学療法のコース数を減少できる可能性が示唆されており、挙児希望がない症例では子宮全摘出術を行うこともある<sup>20)</sup>。子宮全摘出術を行った場合でも術後の化学療法は必要と考えられている。

### 【参考文献】

- 1) Newlands ES, Bagshawe KD. Anti-tumor activity of the epipodophyllin derivative VP16-213 (Etoposide : NSC-141540) in gestational choriocarcinoma. *Eur J Cancer* 1979 ; 16 : 401-405 (レベルⅢ)
- 2) Wong LC, Choo YC, Ma HK. Methotrexate with citrovorum factor rescue in gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1985 ; 152 : 59-62 (レベルⅢ)
- 3) Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Rodriguez G, Hammond CB. 5-day methotrexate for women with metastatic gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1994 ; 54 : 76-79 (レベルⅢ)
- 4) Lurain JR, Elfstrand EP. Single-agent methotrexate chemotherapy for the treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 172 : 574-579 (レベルⅢ)
- 5) Matsui H, Iitsuka Y, Seki K, Sekiya S. Comparison of chemotherapies with methotrexate, VP-16

- and actinomycin-D in low-risk gestational trophoblastic disease. *Gynecol Obstet Invest* 1998 ; 46 : 5-8 (レベルⅢ)
- 6) Bagshawe KD, Dent J, Newlands ES, Begent RH, Rustin GJ. The role of low-dose methotrexate and folic acid in gestational trophoblastic tumours (GTT). *Br J Obstet Gynaecol* 1989 ; 96 : 795-802 (レベルⅢ)
  - 7) Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Ten year's experience with methotrexate and folic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1986 ; 23 : 111-118 (レベルⅢ)
  - 8) McNeish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJ, Foskett M, Seckl MJ, et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1838-1844 (レベルⅢ)
  - 9) Khan F, Everard J, Ahmed S, Coleman RE, Aitken M, Hancock BW. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate : efficacy, acute and long-term effects. *Br J Cancer* 2003 ; 89 : 2197-2201 (レベルⅢ)
  - 10) Homesley HD, Blessing JA, Rettenmaier M, Capizzi RL, Major FJ, Twigg LB. Weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1988 ; 72 : 413-418 (レベルⅢ)
  - 11) Homesley HD, Blessing JA, Schlaerth J, Rettenmaier M, Major FJ. Rapid escalation of weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990 ; 39 : 305-308 (レベルⅢ)
  - 12) Garrett AP, Garner EO, Goldstein DP, Berkowitz RS. Methotrexate infusion and folic acid as primary therapy for nonmetastatic and low-risk gestational trophoblastic tumors. 15 years of experience. *J Reprod Med* 2002 ; 47 : 355-362 (レベルⅢ)
  - 13) Goldstein DP, Winig P, Shirley RL. Actinomycin D as initial therapy of gestational trophoblastic disease. A reevaluation. *Obstet Gynecol* 1972 ; 39 : 341-345 (レベルⅢ)
  - 14) Petrilli ES, Twigg LB, Blessing JA, Teng NH, Curry S. Single-dose actinomycin-D treatment for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. A prospective phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1987 ; 60 : 2173-2176 (レベルⅢ)
  - 15) Osborne RJ, Filiaci JL, Schink JC, Mannel RS, Secord AA, Kelley JL, et al. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia : a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 825-831 (レベルⅡ)
  - 16) Kohorn EI. Is lack of response to single-agent chemotherapy in gestational trophoblastic disease associated with dose scheduling or chemotherapy resistance ? *Gynecol Oncol* 2002 ; 85 : 36-39 (レベルⅢ)
  - 17) Covens A, Filiaci VL, Burger RA, Osborne R, Chen MD. Phase II trial of pulse dactinomycin as salvage therapy for failed low-risk gestational trophoblastic neoplasia. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006 ; 107 : 1280-1286 (レベルⅢ)
  - 18) Dobson LS, Lorigan PC, Coleman RE, Hancock BW. Persistent gestational trophoblastic disease : results of MEA (methotrexate, etoposide and dactinomycin) as first-line chemotherapy in high risk disease and EA (etoposide and dactinomycin) as second-line therapy for low risk disease. *Br J Cancer* 2000 ; 82 : 1547-1552 (レベルⅢ)
  - 19) Lybol C, Sweep FC, Harvey R, Mitchell H, Short D, Thomas CM, et al. Relapse rates after two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2012 ; 125 : 576-579 (レベルⅢ)
  - 20) Suzuka K, Matsui H, Iitsuka Y, Yamazawa K, Seki K, Sekiya S. Adjuvant hysterectomy in low-risk gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2001 ; 97 : 431-434 (レベルⅢ)

## CQ 44

## 絨毛癌に対して推奨される化学療法は？

## 推奨

メトトレキサート、アクチノマイシンD、エトポシドを含む多剤併用療法が望ましい（グレードC1）。

☞ フローチャート9参照

## 【目的】

病理組織学的に診断された絨毛癌および臨床的絨毛癌（high risk GTN）に対する化学療法に関するランダム化比較試験や前方視的研究はこれまでになく、複数の後方視的研究の結果を集積して検討する（レジメンの詳細は29～31頁参照）。

## 【解説】

絨毛癌および臨床的絨毛癌（high risk GTN）に対する治療の中心は化学療法であり、メトトレキサート、アクチノマイシンD、エトポシドの3剤を含む多剤併用療法が初回治療の第一選択となる。

EMA/CO療法はエトポシド、メトトレキサート、アクチノマイシンD、シクロホスファミド、ピンクリスチンの5剤併用療法であり、初回治療として最も汎用されている<sup>1-6</sup>。寛解率は報告全体として80%（71～88%）であり、20%程度の症例は薬剤変更を要している。また、再発をきたす症例も6.9～35%と報告されている。MEA療法はメトトレキサート、エトポシド、アクチノマイシンDの3剤併用療法であり、報告により投与量や投与法に若干の違いがあるが、寛解率は報告全体として80%（74～90%）であり<sup>7-9</sup>、治療成績・有害事象発生頻度もEMA/CO療法と同程度である。

EMA/CO、MEAなど多剤併用療法では悪心・嘔吐、脱毛、口内炎、骨髄抑制などの頻度はメトトレキサートやアクチノマイシンD単剤療法に比較して高頻度にまた重症化することがある。また、エトポシドを含む治療法であるため、若年女性の卵巣機能抑制や二次性発がん（白血病）の可能性も指摘されている。

絨毛癌の化学療法においては、hCGが正常範囲内に下降後、追加化学療法を行うことが必須であり、侵入奇胎に比較して再発率も高いことから、少なくとも3～4コース程度の追加化学療法が推奨されている<sup>4,6,9</sup>。

絨毛癌の20%前後はEMA/CO療法、MEA療法に抵抗性を示し、また治療後再発をきたすこともある。これら難治性絨毛癌に対して、以下に述べる化学療法が推奨されている。

EP/EMA療法はエトポシド，メトトレキサート，アクチノマイシンDにシスプラチンを加えた4剤併用療法であり，EMA/CO抵抗性となった34例を治療し88%が寛解したと報告されている<sup>10)</sup>。有害事象としては，Grade 3, Grade 4の骨髄抑制が60%以上にみられ，BUN上昇などの腎毒性も40%程度で認められている<sup>10)</sup>。FA療法はフルオロウラシルとアクチノマイシンDの2剤併用療法である。症例数は少ないが，MEA抵抗性症例10例中8例が寛解，有害事象はEP/EMA療法に比較すると比較的軽微であった<sup>11)</sup>。

これらの初回および二次化学療法により，絨毛癌全体の生存率は86~91%と報告されている。二次または三次化学療法としてパクリタキセルとエトポシド，シスプラチンを併用した多剤併用療法（TP/TE療法<sup>12)</sup>）や胚細胞腫瘍に行われるBEP療法<sup>13)</sup>なども試みられているが，化学療法抵抗性症例の予後は依然として不良であり<sup>14)</sup>，これら難治性絨毛癌に対する治療法の確立は，今後の検討課題である。また，化学療法抵抗性で病巣が確認できれば，手術療法も検討する必要がある（CQ45参照）。

#### 【参考文献】

- 1) Bolis G, Bonazzi C, Landoni F, Mangili G, Vergadoro F, Mangioni C. EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GTT). *Gynecol Oncol* 1988 ; 31 : 439-444 (レベルⅢ)
- 2) Soper JT, Evans AC, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Rodriguez G, Hammond CB. Alternating weekly chemotherapy with etoposide-methotrexate-dactinomycin-cyclophosphamide-vincristine for high-risk gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1994 ; 83 : 113-117 (レベルⅢ)
- 3) Quinn M, Murray J, Friedlander N, Steigrad S, Khoo S, Marsden D, et al. EMACO in high risk gestational trophoblastic disease—the Australian experience. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994 ; 34 : 90-92 (レベルⅢ)
- 4) Bower M, Newlands ES, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJ, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors : results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2636-2643 (レベルⅢ)
- 5) Kim SJ, Bae SN, Kim JH, Kim CJ, Jung JK. Risk factors for the prediction of treatment failure in gestational trophoblastic tumors treated with EMA/CO regimen. *Gynecol Oncol* 1998 ; 71 : 247-253 (レベルⅢ)
- 6) Escobar PF, Lurain JR, Singh DK, Bozorgi K, Fishman DA. Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia with etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, and vincristine chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2003 ; 91 : 552-557 (レベルⅢ)
- 7) Soto-Wright V, Goldstein DP, Bernstein MR, Berkowitz RS. The management of gestational trophoblastic tumors with etoposide, methotrexate, and actinomycin D. *Gynecol Oncol* 1997 ; 64 : 156-159 (レベルⅢ)
- 8) Matsui H, Suzuka K, Iitsuka Y, Seki K, Sekiya S. Combination chemotherapy with methotrexate, etoposide, and actinomycin D for high-risk gestational trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol* 2000 ; 78 : 28-31 (レベルⅢ)
- 9) Dobson LS, Lorigan PC, Coleman RE, Hancock BW. Persistent gestational trophoblastic disease : results of MEA (methotrexate, etoposide and dactinomycin) as first-line chemotherapy in high risk disease and EA (etoposide and dactinomycin) as second-line therapy for low risk disease. *Br J Cancer* 2000 ; 82 : 1547-1552 (レベルⅢ)
- 10) Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJ. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 :

854-859 (レベルⅢ)

- 11) Matsui H, Suzuka K, Iitsuka Y, Yamazawa K, Tanaka N, Mitsuhashi A, et al. Salvage combination chemotherapy with 5-fluorouracil and actinomycin D for refractory high-risk gestational trophoblastic tumor. *Cancer* 2002 ; 95 : 1051-1054 (レベルⅢ)
- 12) Wang J, Short D, Sebire NJ, Lindsay I, Newlands ES, Schmid P, et al. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 1578-1583 (レベルⅢ)
- 13) Lurain JR, Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2005 ; 97 : 618-623 (レベルⅢ)
- 14) Powles T, Savage PM, Stebbing J, Short D, Young A, Bower M, et al. A comparison of patients with relapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer* 2007 ; 96 : 732-737 (レベルⅢ)

## CQ 45

## 絨毛癌に対する手術療法の適応は？

## 推奨

- ① 化学療法抵抗性の子宮病巣や転移病巣に対して、手術療法も考慮される（グレードC1）。
- ② 出血の制御が困難な子宮病巣、あるいは脳圧亢進症状を伴う脳転移に対しては、手術療法も考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート9参照

## 【目的】

絨毛癌に対する手術療法に関する報告は少なく、これまで後方視的研究のみである。絨毛癌に対する手術療法について、子宮全摘出術、肺転移巣摘出術および開頭術を中心に、その適応を検討する。

## 【解説】

絨毛癌の治療は化学療法が中心であり、その初回治療による寛解率は80%前後と高い。このため、手術療法の適応は限定的である。しかしながら、化学療法に抵抗性の病巣が存在する場合や、制御困難な出血、脳圧亢進による意識障害など救命を必要とする場合には手術療法も考慮される。

子宮全摘出術が施行された絨毛性疾患62例の解析<sup>1)</sup>では、その適応は初回治療（多量の子宮出血症例、選択的治療症例）および化学療法の二次的治療（化学療法抵抗性症例、化学療法に伴う多量出血症例）がそれぞれ50%の頻度であった。最近では化学療法の進歩により子宮全摘出術の頻度は減少しているが<sup>2)</sup>、化学療法抵抗性病変の存在や制御困難な多量の子宮出血を呈する症例には有用な治療の選択肢である<sup>3,4)</sup>。その他にも妊孕性温存希望のない症例の子宮病巣に対する選択的初回治療や腫瘍進展による子宮破裂・穿孔に伴う腹腔内出血なども子宮全摘出術の適応と考えられる。子宮病巣の腫瘍核出術は、子宮破裂・穿孔に伴う出血に対して妊孕性温存のために施行する場合がある。子宮摘出群の寛解率は83~94%と化学療法と同等であるが<sup>1,3-5)</sup>、手術症例の48~84%では術後に化学療法が施行されており<sup>1,4,5)</sup>、子宮全摘出術後の化学療法は必要である。

絨毛癌の肺転移病巣に対する手術療法は、下記に示す条件を満たす場合に考慮される<sup>6,7)</sup>。①手術可能症例である、②子宮病変が制御可能である、③他の転移巣がない、④片肺の孤立性病巣である、⑤術前hCG値が1,000~1,500mIU/ml以下である。これらの条件を満たした場合の寛解率は90%以上であったと報告されている。肺転移に対

する手術が施行された62例の検討<sup>8)</sup>では、化学療法抵抗性あるいは再発の肺転移で、局所病変である症例が適応となると報告されている。しかしながら、術前に4レジメンないしは13コース以上の化学療法が施行された肺転移症例では予後不良であった<sup>8)</sup>。なお、化学療法にてhCGが正常値化し寛解した後に、画像上残存する肺病変に対する手術療法は不要とされている<sup>9)</sup>。

絨毛癌の脳転移に対する開頭術は、意識障害などの脳圧亢進症状や重篤な神経症状がある場合に、化学療法に先行もしくは並行して行われる<sup>10,11)</sup>。脳転移をきたした症例の開頭術の頻度は16～75%である<sup>11-13)</sup>。脳転移を認めたhigh risk GTN 39症例の解析では、転移巣が脳表面に局在する単一の腫瘍であった10例(26%)に開頭術が施行され、化学療法開始直後の脳出血のリスクを軽減する目的による選択的な脳転移巣摘出術が有用である可能性が示されている<sup>12)</sup>。一方、脳の深部の病変で手術困難な症例に対しては、定位手術的照射(stereotactic radiosurgery)が有効であった<sup>12)</sup>。開頭術または定位手術的照射の早期介入により、全脳照射や髄腔内化学療法を回避できることが報告されている<sup>13)</sup>(CQ46参照)。

腔転移や肝転移あるいは他の遠隔転移(脾、腎、腸管など)に対する手術療法の適応は、肺転移や脳転移と同様に、多量出血を認める場合や化学療法抵抗性の場合である。近年、血管塞栓術などの進歩に伴い、手術療法の適応はより限定的となっている<sup>14,15)</sup>。子宮病巣ならびに腔転移病巣からの多量出血に対し血管塞栓術を施行したGTN 8症例の報告では、内腸骨動脈および子宮動脈の塞栓術が施行され、成功率は75%であった<sup>14)</sup>。

## 【参考文献】

- 1) Alazzam M, Hancock BW, Tidy J. Role of hysterectomy in managing persistent gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2008 ; 53 : 519-524 (レベルⅢ)
- 2) Goto S, Ino K, Mitsui T, Kikkawa F, Suzuki T, Nomura S, et al. Survival rates of patients with choriocarcinoma treated with chemotherapy without hysterectomy : effects of anticancer agents on subsequent births. *Gynecol Oncol* 2004 ; 93 : 529-535 (レベルⅢ)
- 3) Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2006 ; 51 : 773-776 (レベルⅢ)
- 4) Clark RM, Nevadunsky NS, Ghosh S, Goldstein DP, Berkowitz RS. The evolving role of hysterectomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med* 2010 ; 55 : 194-198 (レベルⅢ)
- 5) Doumplis D, Al-Khatib K, Sieunarine K, Lindsay I, Seckl M, Bridges J, et al. A review of the management by hysterectomy of 25 cases of gestational trophoblastic tumours from March 1993 to January 2006. *BJOG* 2007 ; 114 : 1168-1171 (レベルⅢ)
- 6) Tomoda Y, Ariei Y, Kaseki S, Asai Y, Goto S, Suzuki T, et al. Surgical indications for resection in pulmonary metastasis of choriocarcinoma. *Cancer* 1980 ; 46 : 2723-2730 (レベルⅢ)
- 7) Fleming EL, Garrett L, Growdon WB, Callahan M, Nevadunsky N, Ghosh S, et al. The changing role of thoracotomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med* 2008 ; 53 : 493-498 (レベルⅢ)
- 8) Cao Y, Xiang Y, Feng F, Wan X, Yang X. Surgical resection in the management of pulmonary metastatic disease of gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 798-801

(レベルⅢ)

- 9) Powles T, Savage P, Short D, Young A, Pappin C, Seckl MJ. Residual lung lesions after completion of chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia : should we operate ? Br J Cancer 2006 ; 94 : 51-54 (レベルⅢ)
- 10) Ishizuka T, Tomoda Y, Kaseki S, Goto S, Hara T, Kobayashi T. Intracranial metastasis of choriocarcinoma. A clinicopathologic study. Cancer 1983 ; 52 : 1896-1903 (レベルⅢ)
- 11) Evans AC Jr, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Rodriguez GC, Hammond CB. Gestational trophoblastic disease metastatic to the central nervous system. Gynecol Oncol 1995 ; 59 : 226-230 (レベルⅢ)
- 12) Newlands ES, Holden L, Seckl MJ, McNeish I, Strickland S, Rustin GJ. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. J Reprod Med 2002 ; 47 : 465-471 (レベルⅢ)
- 13) Soper JT, Spillman M, Sampson JH, Kirkpatrick JP, Wolf JK, Clarke-Pearson DL. High-risk gestational trophoblastic neoplasia with brain metastases : individualized multidisciplinary therapy in the management of four patients. Gynecol Oncol 2007 ; 104 : 691-694 (レベルⅢ)
- 14) Keepanasseril A, Suri V, Prasad GR, Gupta V, Bagga R, Aggarwal N, et al. Management of massive hemorrhage in patients with gestational trophoblastic neoplasia by angiographic embolization : a safer alternative. J Reprod Med 2011 ; 56 : 235-240 (レベルⅢ)
- 15) Lok CA, Reekers JA, Westermann AM, Van der Velden J. Embolization for hemorrhage of liver metastases from choriocarcinoma. Gynecol Oncol 2005 ; 98 : 506-509 (レベルⅢ)

## CQ 46

## 絨毛癌に対する放射線治療の適応は？

## 推奨

脳転移に対して、全脳照射や定位手術的照射も考慮される（グレードC1）。

フローチャート9参照

## 【目的】

絨毛癌に対する放射線治療の適応について、脳転移を中心に検討する。

## 【解説】

絨毛癌の脳転移の頻度は10%程度であり、予後不良因子の一つである<sup>1,2)</sup>。絨毛癌の脳転移巣は血行が豊富であることから、神経学的機能障害や治療早期の急死につながる脳出血をきたしやすい。近年、脳転移に対しては多剤併用化学療法を中心に、手術療法や放射線治療などを組み合わせた集学的治療が施行されている。

脳転移に対する全脳照射は、出血の予防および脳転移再発の予防に一定の効果があり、以前より多剤併用化学療法と同時に施行されてきたが、その寛解率は44~67%と必ずしも良好な成績とはいえない<sup>2-5)</sup>。しかしながら、全脳照射施行例では、多剤併用化学療法に含まれる髄腔内メトトレキサート投与が不要であり、開頭術施行の頻度も低いことが利点であると報告されている。一方、全脳照射を含む治療後に寛解した胚細胞腫瘍患者に、高頻度に重篤な遅発性脳神経毒性が平均72カ月後（9~228カ月）に認められることが報告された<sup>6)</sup>。絨毛癌脳転移症例の生存率は75%程度であることから<sup>7)</sup>、近年、脳転移を有する絨毛癌においても、寛解が見込める症例においては、全脳照射は回避される傾向にある。脳転移を有するGTN 39症例に関する後方視的検討では、髄腔内メトトレキサート投与を含む多剤併用化学療法を中心とした集学的治療により寛解率は80%と良好であった<sup>1)</sup>。本報告では開頭術が10例（26%）に、定位手術的照射（stereotactic radiosurgery）が1例に施行されたが、全脳照射は施行されなかった。ただし、髄腔内メトトレキサート投与に関しては国内では治療実績が乏しく、一般的治療として奨められない。脳転移症例に対しては、その個数やサイズ、場所、症状の有無等に基づき、化学療法に加えて、必要に応じて開頭術と放射線治療を含む個別化した集学的治療が有効であると報告されている<sup>7)</sup>。

絨毛癌において、脳転移以外の病巣に対する放射線治療の有効性を示すエビデンスは認められない。

**【参考文献】**

- 1) Newlands ES, Holden L, Seckl MJ, McNeish I, Strickland S, Rustin GJ. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002 ; 47 : 465-471 (レベルⅢ)
- 2) Evans AC Jr, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Rodriguez GC, Hammond CB. Gestational trophoblastic disease metastatic to the central nervous system. *Gynecol Oncol* 1995 ; 59 : 226-230 (レベルⅢ)
- 3) Yordan EL Jr, Schlaerth J, Gaddis O, Morrow CP. Radiation therapy in the management of gestational choriocarcinoma metastatic to the central nervous system. *Obstet Gynecol.* 1987 ; 69 : 627-630 (レベルⅢ)
- 4) Small W Jr, Lurain JR, Shetty RM, Huang CF, Applegate GL, Brand WN. Gestational trophoblastic disease metastatic to the brain. *Radiology* 1996 ; 200 : 277-280 (レベルⅢ)
- 5) Altıntaş A, Vardar MA. Central nervous system involvement in gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001 ; 22 : 154-156 (レベルⅢ)
- 6) Doyle DM, Einhorn LH. Delayed effects of whole brain radiotherapy in germ cell tumor patients with central nervous system metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 70 : 1361-1364 (レベルⅢ)
- 7) Soper JT, Spillman M, Sampson JH, Kirkpatrick JP, Wolf JK, Clarke-Pearson DL. High-risk gestational trophoblastic neoplasia with brain metastases : individualized multidisciplinary therapy in the management of four patients. *Gynecol Oncol* 2007 ; 104 : 691-694 (レベルⅢ)

## CQ 47

## PSTT・ETTに対して推奨される治療法は？

## 推奨

- ① 病巣が子宮に局限した症例に対しては、子宮全摘出術が望ましい（グレードC1）。
- ② 転移のある症例では、子宮全摘出術を含む手術療法および化学療法の併用  
が望ましい（グレードC1）。

## 【目的】

絨毛性疾患の中では、比較的新しく稀な疾患であるPSTTおよびETTに関する十分な症例数を満たした報告は少ないが、後方視的にその治療法を検討する。

## 【解説】

PSTTおよびETTは中間型栄養膜細胞類似の稀な腫瘍であり、両者とも診断には病理組織学的検査が必要である。臨床所見としては、血中hCGは比較的低値であるが、画像検査や臨床経過においては絨毛癌や侵入奇胎、あるいは過大着床部や胎盤遺残などの非腫瘍性病変とも類似していることがあり、子宮全摘出術後に初めて本疾患と診断されることもある。本項では、子宮内搔爬物や切除された原発病巣・転移病巣の病理組織学的所見などから、PSTTあるいはETTと診断された場合の治療について検討する。

両者とも絨毛癌や侵入奇胎と比較して、一般に化学療法の感受性は低く、手術療法が治療の中心となる。

PSTT 62例の後方視的検討<sup>1)</sup>では、34例（55%）がI期であり、このうち手術療法（子宮全摘出術）のみを施行した17例と、手術に化学療法を併用した16例では、10年生存率は91%と93%で差を認めなかった。すなわち、術後化学療法の有効性を示すエビデンスは認めなかった。他の報告<sup>2)</sup>においても、I期で手術療法のみを行った34例中32例は無病生存を認めている。これらの結果より、I期に対しては子宮全摘出術が推奨される。

一方、子宮外病変や転移を有するII～IV期の症例においては、手術と化学療法を併用した17例中再発は6例（35%）であったのに対して、手術のみでは3例中再発は2例（67%）、化学療法のみを施行した8例で長期生存できたのは2例のみであった<sup>1)</sup>。PSTTの化学療法に対する感受性は絨毛癌や侵入奇胎のように高くはなく、また、一定の評価が得られていないが、II期以上の症例に対しては有効である可能性が示唆されている。化学療

法のレジメンは、絨毛癌に使用されるEMA/CO療法あるいはEP/EMA療法（CQ44参照）が用いられた報告が多いが<sup>1-3)</sup>、レジメンを詳細に比較検討した報告は認めない。

妊孕性温存のために子宮内容除去術や子宮部分切除術を施行し、化学療法を併用して治癒した報告も認めるが、子宮温存療法としては確立していない<sup>2,4)</sup>。リンパ節転移を3.2～5.9%に認める<sup>1,5)</sup>が、後腹膜リンパ節郭清の有効性は検討されていない。

ETTはPSTTよりさらに稀な疾患であり報告も少ない。単一施設からの報告は14例の解析<sup>6)</sup>が最大である。病変が子宮に局限し予後が明らかな10例において子宮全摘出術を行った8例は全て治癒し、子宮内容除去術と化学療法を併用した1例のみが再発を認めた。同様に1989年以降の報告を集積した52例についての検討<sup>7)</sup>においては、I期の29例における生存率は手術療法のみでは93%、手術と化学療法の併用では92%と差を認めなかった。すなわち、I期症例に対する子宮全摘出術の有用性を示唆している。II～IV期の23例では、2例を除いて手術と化学療法を併用しており、死亡はIII期の1例とIV期の4例の計5例であった。化学療法はEMA/CO療法あるいはEP/EMA療法が用いられた報告が多いが、PSTTと同様、レジメンを詳細に比較検討した報告は認めない<sup>7,8)</sup>。

#### 【参考文献】

- 1) Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, Hancock B, Savage PM, Sebire NJ, et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours : a retrospective observational study. *Lancet* 2009 ; 374 : 48-55 (レベルⅢ)
- 2) Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, Osann K, Scully RE. Placental site trophoblastic tumor : a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol* 2006 ; 100 : 511-520 (レベルⅢ)
- 3) Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJ. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 854-859 (レベルⅢ)
- 4) Saso S, Haddad J, Ellis P, Lindsay I, Sebire N, McIndoe A, et al. Placental site trophoblastic tumours and the concept of fertility preservation. *BJOG* 2012 ; 119 : 369-374 (レベルⅢ)
- 5) Lan C, Li Y, He J, Liu J. Placental site trophoblastic tumor : lymphatic spread and possible target markers. *Gynecol Oncol* 2010 ; 116 : 430-437 (レベルⅢ)
- 6) Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor : a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998 ; 22 : 1393-1403 (レベルⅢ)
- 7) Palmer JE, Macdonald M, Wells M, Hancock BW, Tidy JA. Epithelioid trophoblastic tumor : a review of the literature. *J Reprod Med* 2008 ; 53 : 465-475 (レベルⅢ)
- 8) Shen X, Xiang Y, Guo L, Ren T, Feng F, Wan X, et al. Analysis of clinicopathologic prognostic factors in 9 patients with epithelioid trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Cancer* 2011 ; 21 : 1124-1130 (レベルⅢ)

## CQ 48

## hCG 低単位持続例の取り扱い？

## 推奨

胞状奇胎を含むあらゆる妊娠後あるいは絨毛性疾患治療後に、病巣は検出されないが、低単位のreal hCGが長期間持続する場合は、厳重な経過観察を行うことが望ましい（グレードC1）。

## 【目的】

胞状奇胎を含む全ての妊娠後や絨毛性疾患治療後に、血中または尿中のhCGが検出されるが、新しい妊娠ではなく、画像上、腫瘍性病変が検出されない場合の対処法について検討する。

## 【解説】

胞状奇胎娩出術後は定期的（1～2週間隔）に血中hCGを測定し、本邦においては5週1,000mIU/ml、8週100mIU/ml、24週カットオフ値の3点を結ぶ判別線<sup>1)</sup>を用いて管理する（原則として、mIU/ml表示のhCG測定法を使用する）。hCG値が経過非順調型で、画像検査により病巣が確認できない場合は奇胎後hCG存続症と診断され、侵入奇胎と同様の化学療法（CQ43参照）が奨められる。しかし、6カ月経過後にhCGがカットオフ値に至らない症例でも自然寛解が期待できる可能性が示されている。4,257例の胞状奇胎の検討において、奇胎娩出後24週以降に28例が化学療法を要したが、一方で自然寛解症例が17例あったと報告されている<sup>2)</sup>。別の後方視的研究では、胞状奇胎娩出後6カ月の時点においてもhCGが検出される76例について検討し、65例は経過観察のみでカットオフ値に至っている<sup>3)</sup>。また、経過観察のみで寛解した群は化学療法が必要となった群に比較して、hCGの中央値が有意に低かった（13mIU/ml vs. 157mIU/ml<sup>3)</sup>。以上より、胞状奇胎娩出後のhCG値が24週までにカットオフ値に至らない経過非順調型の症例でも、病巣が検出されず、hCG値が低値で自然下降を認めている場合には、経過観察をすることも考慮できる方法である。

胞状奇胎を含む全ての妊娠後あるいはGTN治療後に、低単位のhCGが増加することなく持続するが、画像検査により病巣が確認されない症例では、まずは下垂体性hCGおよびfalse-positive (phantom) hCGとの鑑別が必要である。下垂体性hCGは、閉経や化学療法による卵巣機能抑制に伴い上昇するが、エストロゲンとプロゲステロンの合剤投与により抑制される<sup>1)</sup>。False-positive hCGは、hCG測定に用いる抗体と誤って結合

する血清中の抗体が原因で検出されるが、同一検体を別のキットで測定した場合に両者間に5倍以上の測定値の差があり、また尿中hCGを測定するとhCGが検出されないことがある<sup>1)</sup>。これらの鑑別を行った後、両者とも否定された場合にreal hCGと診断する。低単位のreal hCGの検出が3カ月以上にわたって持続する状態を、絨毛癌やPSTTの前癌状態（非活動的な状態）の可能性が考えられる症候群として“quiescent GTD”と称することが提唱された<sup>4-6)</sup>。Quiescent GTDの6~22%の症例において、0.25~4年後にhCGの上昇や病巣が確認でき、PSTTやGTNとして治療を行った後、hCGの正常化を認めたとの報告がある<sup>4-7)</sup>。

低単位real hCG持続症例に対する検査法や経過観察方法としては、超音波カラードプラおよび骨盤MRIによる子宮・付属器病変の有無、および胸部部CT、頭部MRIによる病変の有無を確認し、病変が検出できなかった場合にはquiescent GTDと診断する。その後は定期的なhCG測定（1回/1~2カ月）による厳重な経過観察を行うことが推奨され、むやみな化学療法や手術は控え、少なくとも2種類の検査法によりhCG上昇を連続して認めた場合あるいは画像による病巣検出ができた場合にのみ治療を行うことが提案されている<sup>8)</sup>。しかし、quiescent GTDの病態や管理・治療法についてはエビデンスが確立しておらず、本邦での取り扱いについては今後の検討課題である。

### 【参考文献】

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会編. 絨毛性疾患取扱い規約 第3版. 金原出版, 東京, 2011 : 26-29 (規約)
- 2) Gillespie AM, Kumar S, Hancock BW. Treatment of persistent trophoblastic disease later than 6 months after diagnosis of molar pregnancy. Br J Cancer 2000 ; 82 : 1393-1395 (レベルⅢ)
- 3) Agarwal R, Teoh S, Short D, Harvey R, Savage PM, Seckl MJ. Chemotherapy and human chorionic gonadotropin concentrations 6 months after uterine evacuation of molar pregnancy : a retrospective cohort study. Lancet 2012 ; 379 : 130-135 (レベルⅢ)
- 4) Khanlian SA, Smith HO, Cole LA. Persistent low levels of human chorionic gonadotropin : a premalignant gestational trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 2003 ; 188 : 1254-1259 (レベルⅢ)
- 5) Cole LA, Khanlian SA. Inappropriate management of women with persistent low hCG results. J Reprod Med 2004 ; 49 : 423-432 (レベルⅢ)
- 6) Cole LA, Khanlian SA, Giddings A, Butler SA, Muller CY, Hammond C, et al. Gestational trophoblastic diseases : 4. presentation with persistent low positive human chorionic gonadotropin test results. Gynecol Oncol 2006 ; 102 : 165-172 (レベルⅢ)
- 7) Cole LA, Butler SA, Khanlian SA, Giddings A, Muller CY, Seckl MJ, et al. Gestational trophoblastic diseases : 2. hyperglycosylated hCG as a reliable marker of active neoplasia. Gynecol Oncol 2006 ; 102 : 151-159 (レベルⅢ)
- 8) Kohorn EI. What we know about low-level hCG : definition, classification and management. J Reprod Med 2004 ; 49 : 433-437 (レベルⅣ)

